

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR2006/001598

International filing date: 28 April 2006 (28.04.2006)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2005-0105383  
Filing date: 04 November 2005 (04.11.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 29 June 2006 (29.06.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office

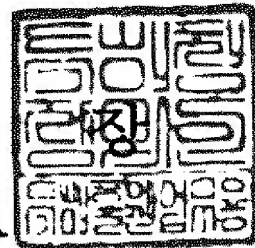
출 원 번 호 : 특허출원 2005년 제 0105383 호  
Application Number 10-2005-0105383

출 원 일 자 : 2005년 11월 04일  
Date of Application NOV 04, 2005

출 원 인 : 지엘팜텍 주식회사  
Applicant(s) GL PharmTech Corp.

2006 년 06 월 15 일

특 허 청  
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0003
【제출일자】	2005.11.04
【국제특허분류】	A61K
【발명의 국문명칭】	파록세틴을 활성물질로 함유하는 장용성 서방형 정제
【발명의 영문명칭】	A enteric sustained-release tablet comprising paroxetine
【출원인】	
【명칭】	지엘팜텍 주식회사
【출원인코드】	1-2003-009200-0
【대리인】	
【성명】	박종혁
【대리인코드】	9-2000-000056-3
【포괄위임등록번호】	2005-077239-2
【발명자】	
【성명】	김상민
【성명의 영문표기】	KIM, SANG MIN
【주민등록번호】	740929-1390015
【우편번호】	447-060
【주소】	경기 오산시 원동 푸루지오 APT 105-803
【국적】	KR
【발명자】	
【성명】	송우현
【성명의 영문표기】	SONG, WOO HEON
【주민등록번호】	750203-1119720

**【우편번호】** 463-839  
**【주소】** 경기 성남시 분당구 야탑동 526 경남아파트 702-503  
**【국적】** KR  
**【심사청구】** 청구  
**【취지】** 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다.

대리인

박종혁 (인)

**【수수료】**

<b>【기본출원료】</b>	0 면	38,000 원
<b>【가산출원료】</b>	24 면	0 원
<b>【우선권주장료】</b>	0 건	0 원
<b>【심사청구료】</b>	12 항	493,000 원
<b>【합계】</b>		531,000 원
<b>【감면사유】</b>	중소기업	
<b>【감면후 수수료】</b>	265,500 원	

**【첨부서류】** 1. 중소기업기본법시행령 제2조에 의한 중소기업에 해당함을 증명하는 서류[원천징수이행상황신고서 및 사업자등록증]\_1통  
 2. 위임장[포괄위임장원용]\_1통

## 【요약서】

### 【요약】

본 발명은 파록세틴을 활성물질로 함유하는 방출지연형 및 서방형 정제에 관한 것으로, 보다 상세하게는 파록세틴을 함유하는 서방형 HPMC 코어 정제를 장용코팅한 정제에 있어서, 파록세틴을 함유한 고분자 매트릭스와 장용코팅간의 상호작용을 억제함으로서, 제제가 위장을 거쳐 소장으로 이행한 후에도 약물방출이 위장 체류시간에 영향을 받지 않고, 일정하게 유지되는 서방형 정제에 관한 것이다.

### 【대표도】

도 1

### 【색인어】

파록세틴, 서방형 제제, 약물방출속도, 장용코팅

## 【명세서】

### 【발명의 명칭】

파록세틴을 활성물질로 함유하는 장용성 서방형 정제{A enteric sustained-release tablet comprising paroxetine}

### 【도면의 간단한 설명】

- <1> 도 1은 실시예 1내지 4의 약물방출시험 결과를 나타낸 것이다.
- <2> 도 2는 비교예 1의 약물방출시험 결과를 나타낸 것이다.

### 【발명의 상세한 설명】

### 【발명의 목적】

### 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <3> 본 발명은 파록세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 수화물 또는 무수물(이하 파록세틴이라 한다)을 활성물질로 함유하는 장용성 서방형 정제에 관한 것으로, 보다 상세하게는 파록세틴을 함유하는 서방형 정제 코어를 장용성 고분자로 코팅한 정제에 있어서, 정제 코어와 장용코팅층 간의 상호작용을 억제함으로써 정제의 위장 체류시간으로 인한 영향을 받는 일 없이 약물방출을 일정하게 유지하는 서방형 정제에 관한 것이다.
- <4> 서방형 제제는 미리 설계된 정도로 약물방출속도를 제어하여 생체 내에서 최적의 혈중농도를 유지시키기 위하여 개발된 제제로, 이러한 서방형 제제의 일반적

인 목적은 약물의 혈중농도를 유효혈중농도 범위 내에서 지속적으로 유지시킴으로써, 약물의 투여횟수를 감소시켜 환자의 복약순응도를 높이고, 약물의 부작용을 방지하는 데 있다. 이와 같은 목적을 달성하기 위하여, 즉, 약효 증대와 부작용 감소의 목적으로 약물의 서방화를 달성하기 위하여, 다양한 형태의 서방형 제제가 개발되어 왔다. 예를 들면, 기계적 또는 삼투압을 이용한 펌프(미국특허 4765989호), 막을 사용해 확산을 제어하는 제형, 막으로 피복된 약물 함유 심부를 지닌 캡슐형 제형 및 약물방출 제어층 내에 약물이 분산되어 있는 매트릭스 제형 등이 개시된 바 있고, 미국특허 6,548,084호에는 장용코팅된 이중층 제제, 즉 매트릭스층과 지지층으로 구성된 제제로서 초기에 약물이 과다하게 방출되는 것을 억제하고 약물방출을 조절하는 서방형 제제가 개시된 바 있다.

<5> 한편, 파록세틴(paroxetine)은 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)로서 우울증의 예방 또는 치료에 유용한 약물이며 일반적으로 안정성의 문제로 제약 상 허용되는 염과 결합하여 사용되고, 주로 염산파록세틴 헤미히드레이트로 사용된다.

<6> 그러나, 파록세틴 속방형 제제는 위장관계 부작용인 오심, 구토 등이 빈번히 발생하는 것으로 알려져 있다.(DeVane CL. Comparative safety and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol*. 1995;10(suppl):185-193) 이러한 부작용의 주요 원인은 혈중약물농도의 급격한 상승과, 최고 혈중농도와 최저혈중농도의 차이에 기인하며, 또한 주로 위장관 상부에

존재하는 5-HT<sub>3</sub> 그리고 다른 5-HT 리셉터 서브타입(receptor subtypes)으로 인해 기인하는 것으로 보고되어 있다.(Leatherman ME, Bebhuk JM, Ekstrom RD, Heine AD, Carson SW, Golden RN. The effects of serotonin<sub>3</sub> receptor blockade on the psychobiological response to intravenous clomipramine in healthy human subjects. *Biol Psychiatry*: 1999;45:238-240) 따라서, 장기간 복용해야만 하는 우울제 치료제에 있어서, 환자의 복용 편의성을 증가시켜 복약순응도를 높이고, 파록세틴 속방성 제제가 가지는 부작용인 구역질 등의 위장관계의 부작용을 감소시키기 위해서는 첫째, 제제가 위장에 체류하는 동안에는 약물 방출이 이루어지지 않으며 소장으로 이행하고 나서야 약물을 방출할 것 및 둘째, 소장에서의 약물방출이 애초 설계된 대로 일정하게 유지되어야만 한다.

<7> 통상, 경구용 제제에 함유된 약물이 위장 내에서 방출되는 것을 억제하고 소장으로 이행한 뒤 방출되게 하는 즉, 위장의 산성 pH에서는 방출이 되지 않고 소장의 중성 pH에서 약물 방출을 유도할 목적으로 장용성 고분자를 제제 외층에 코팅하는 것은 당업자에게 널리 알려진 사실이다.

<8> 그러나, 본 발명자들의 발견에 의하면, 파록세틴을 함유하는 서방형 정제 코어에 장용코팅층을 직접 도입하는 경우, 코어 정제와 장용코팅층 간의 상호작용에 의해서 정제의 용출 경향에 현저한 변화를 초래한다. 즉, 직접 장용코팅된 파록세틴 함유 서방형 정제가 위장의 산성 pH 환경을 거쳐 중성 pH의 소장으로 이행할 경



우, 애초 설계된 방출속도가 유지되지 못하고 심하게 변형되는 문제점을 보인다. 이러한 방출속도의 변형은 산성 pH에 노출되는 시간이 길어질수록 더욱 심해지는 경향을 보인다. 이러한 약물 방출 상의 변화는, 제형이 경구 투여 후 위장에서 소장으로 배출되는 시간 즉, 위배출시간 (gastric emptying time) 즉, 제형이 위장에서 소장으로 전이되는 데 소요되는 시간이 개인 내에서도 심한 편차를 보인다는 측면에서 더욱 큰 문제점으로 대두될 수 있다. 다시 말하면, 직접 장용코팅된 파록세틴 함유 매트릭스형 서방형 정제는 최초 설계된 파록세틴의 방출속도 또는 방출시간이 매번 투여될 때마다 서로 다르게 변형되고 결과적으로, 체내 흡수되는 약물량에 큰 변동을 불러일으킴으로써 일관성 있는 약효를 기대할 수 없게 만든다.

<9> 결론적으로, 경구투여되는 파록세틴 함유 제제는 그 부작용을 최소화하고 일관성 있는 약효를 발휘하기 위해서는, 장용코팅이 된 서방형 제제여야 할 뿐 아니라, 위장의 산성환경을 거친 후에도 원래 설계된 약물 방출 속도 대로 약물을 방출할 수 있는 제제이어야 한다.

<10> 본 발명자들은 파록세틴 함유 서방형 정제에 있어, 코어 정제와 장용코팅층 간의 상호작용을 억제하고, 위장 체류시간에 관계없이 일정한 약물방출속도를 유지할 수 있는 제제를 연구하던 중, 코어 정제와 장용코팅층 사이에 적절한 분리층을 도입할 경우, 상기 목적을 달성할 수 있는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<11>           본 발명의 목적은 파록세틴을 활성물질로 함유하는 장용성 서방형 정제 및 그 제조방법을 제공하는 데 있고, 보다 상세하게는 파록세틴을 함유하는 서방형 정제 코어를 장용성 고분자로 코팅한 정제에 있어서, 코어 정제와 장용코팅층 간의 상호작용을 억제함으로써, 제제의 위장 체류시간에 관계없이 일정한 방출 속도 또는 방출 시간을 유지할 수 있는 장용성 서방형 정제를 제공하는 데 있다.

【발명의 구성】

<12>           상기한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 파록세틴과 고점도 및 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 과립을 제조한 후, 상기 과립에 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 포함하여 제조한 코어 정제; 이 코어 정제와 장용성 코팅층을 분리하는 분리층; 및 장용코팅층으로 이루어진 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제를 제공한다.

<13>           본 발명은 약물 방출의 서방화를 위해 약물과 고점도 및 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하여 과립을 제조하고 타정하는 것을 특징으로 한다.

<14>           또한 본 발명은 제제가 소장으로 이행한 후에 약물이 방출할 수 있도록 장용성 고분자로 코팅하는 것을 특징으로 한다.

<15>           또한 본 발명은 상기 코어 정제에 장용코팅을 할 경우 발생하는 상호작용을 억제하기 위해서, 두 층 사이에 분리층을 도입하는 것을 특징으로 한다.

<16> 이하에서 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

<17> 본 발명에서 말하는 파록세틴은 파록세틴 또는 그의 제약상 허용되는 염을 모두 포함하며 수화물 또는 무수물의 형태로 사용될 수 있다. 대표적으로 염산염 파록세틴 반수화물(Paroxetine HCl hemihydrate)이 사용될 수 있다. 본 발명의 파록세틴 함유 코어 정제는 매트릭스형 서방형 코어로서, 약물의 서방형을 확보하기 위해 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하며 더욱 상세하게는, 고점도 및 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 파록세틴을 포함하여 제조된 과립에 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 포함하여 제조되는 것을 특징으로 한다.

<18> 본 발명에서 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도는 2% 수용액에서의 점도 (20℃)를 의미하며, 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 점도가 40 내지 60 cps, 고점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 점도가 3,000 내지 14,000 cps인 것을 의미한다.

<19> 상기 파록세틴 함유 과립 중 고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 3 내지 30 w/w%로 함유되며 바람직하게는 3 내지 20 w/w%로 함유된다. 또한 과립 중 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 10 내지 40 w/w%, 바람직하게는 10 내지 30

w/w%로 함유된다.

<20>           상기 과록세틴 함유 과립은 정제 총 중량 대비 40 내지 90 w/w%, 바람직하게는 60 내지 90 w/w%로 함유된다.

<21>           본 발명은 상기 제조된 과록세틴 함유 과립에 추가적으로 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 후혼합한 후 타정하여 코어 정제를 제조될 수 있다. 추가로 혼합되는 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 정제 총 중량 대비 10w/w% 내지 40w/w%, 바람직하게는 10w/w% 내지 30w/w%로 함유한다.

<22>           과록세틴 함유 과립 및 후혼합 공정에는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 결합제 (예. 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등), 활택제 (예. 글리세릴베헤네이트, 경질무수규산 및 스테아린산마그네슘), 붕해제 (예. 전분글리콜산 나트륨, 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈 등) 등이 추가로 포함될 수 있다.

<23>           특히, 부형제로서는 유당, 미결정셀룰로오스, 전분, 만니톨 및 인산수소칼슘으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종 이상이 바람직하며, 유당 및 미결정셀룰로오스로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종 이상이 더욱 바람직하다.

<24>           또한 본 발명은 상기 제조된 코어 정제 및 이후 코어 정제 외층에 도입되는 장용코팅층 사이에 분리층이 존재하는 것을 특징으로 한다.

<25>           본 발명자들은 파록세틴을 함유하는 코어 정제 외측에 장용코팅층을 바로 도입할 경우, 코어 정제 및 장용코팅층 사이에 원인을 알 수 없는 상호작용으로 인해 약물방출에 큰 변형을 일으킨다는 사실을 확인하였다. 나아가, 파록세틴 함유 서방형 정제 코어에 장용코팅층을 바로 도입하는 경우에, 정제가 위장의 낮은 pH 환경에서 체류하는 시간이 길어질수록 약물 방출 상의 변형이 더욱 심화되는 경향을 보임을 확인하였다. 이 같은 약물방출 상의 변형은 개인 내에서조차 일관성 있는 약효 발현을 저해하는 요소로 작용할 수 있으므로 반드시 제거되어야만 하는데, 본 발명자들은 코어 정제 및 장용코팅층 사이에 적절한 분리층을 도입할 경우 이 문제가 완전히 제거될 수 있다는 지견을 얻었다.

<26>           상기 분리층은 하기 수불용성 및 수용성 고분자로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종이상의 고분자를 이용하여 형성한다.

<27>           수불용성 고분자로서는 에틸셀룰로오스 (예. 상품명: 슈어릴리즈 (Surelease), Colorcon사; 아쿠아코트 ECD (Aquacoat ECD), FMC사 등), 폴리비닐 아세테이트 (예. 상품명: 콜리코트 SR(Kolllicoat SR), BASF사), 암모니오메타크릴레이트 코폴리머 type B(예. 상품명: 유드라짓 RS(Eudragit RS), Degussa 사) 등이 사용될 수 있으며 에틸셀룰로오스가 가장 바람직하다.

<28>           수용성 고분자로서는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 암모니오메타크릴레이트 코폴리머 type A(예. 상품명: 유드라짓 RL(Eudragit RL), Degussa 사), 폴리비닐알코올 등이 사용

될 수 있으며 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 가장 바람직하다. 이 때 사용되는 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 점도 2 내지 20 사이인 것이 바람직하다.

<29>           상기 분리층에는 약제학적으로 빈번히 사용되는 가소제(예. 중쇄트리글리세라이드(medium chain triglyceride), 트리에틸시트레이트 (Triethylcitrate), 프로필렌글리콜 등), 활택제, 차광제 (예.  $TiO_2$  등) 등이 포함될 수 있다.

<30>           분리층은 코어 정제 대비 1 내지 30 w/w%로 함유되는 것이 바람직하며 3 내지 15w/w%로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.

<31>           또한 본 발명은 상기 분리층 포함 코어 정제 외측에 장용코팅층을 포함하는 것을 특징으로 한다.

<32>           본 발명에서는 약물이 위에서 방출되는 것을 억제하고, 소장에서만 약물이 방출되도록 하기 위하여 장용코팅기제로 장용코팅하여 정제를 제조한다.

<33>           장용코팅층은 약제학적으로 통상 사용되는 장용성 고분자 예컨대, 메타아크릴산코폴리머(예. 상품명: 아크릴이즈 (Acryleze), Colorcon사; 유드라짓(Eudragit L100) 또는 L-100-55, Degussa사 등), 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 (Hydroxypropylmethylcellulose phthalate), 초산호박산히드록시프로필메틸셀룰로오스(Hydroxypropylmethylcellulose acetate phthalate), 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Cellulose acetate phthalate), 카르복시메틸에틸셀룰로오스 (Carboxymethylethylcellulose) 등이 사용될 수 있다.

<34>           상기 장용코팅층에는 약제학적으로 빈번히 사용되는 가소제(예. 중쇄트리글리세라이드(medium chain triglyceride), 트리에틸시트레이트 (Triethylcitrate), 프로필렌글리콜 등), 활택제, 차광제 (예.  $\text{TiO}_2$  등) 등이 포함될 수 있다.

<35>           장용코팅층은 분리층 포함 코어 정제 대비 5 내지 20 w/w%로 사용되는 것이 바람직하다.

<36>           한편, 본 발명은 1) 파록세틴과 고점도 및 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하여 과립을 제조하는 단계; 2) 상기 과립에 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 포함하여 코어 정제를 제조하는 단계; 3) 상기 코어 정제에 분리층을 도입하는 단계; 및 4) 분리층 포함 코어 정제에 장용코팅층을 도입하는 단계로 이루어진 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제에 대한 제조방법을 제공한다.

<37>           1) 파록세틴과 고점도 및 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 과립을 제조하는 단계

<38>           파록세틴과 고점도 및 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 혼합한 뒤 용매를 가하여 조립하고 건조, 정립하여 과립물을 제조한다.

<39>           본 발명에서 사용되는 파록세틴은 파록세틴 또는 그의 제약상 허용되는 염을

포함하며 수화물 또는 무수물의 형태로 사용될 수 있다. 대표적으로 염산염 파록세틴 반수화물(Paroxetine HCl hemihydrate)이 사용될 수 있다.

<40> 고점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 점도 3,000 내지 14,000 cps이며 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 점도 40 내지 60 cps인 것을 말한다.

<41> 본 발명에서 사용되는 용매는 물, 에탄올, 이소프로판올, 염화메틸렌, 아세톤 등을 단독으로 또는 2종 이상 혼합한 액이 사용될 수 있으며, 약물과 상기 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 현탁 또는 용해시킬 수 있는 제약 상 허용되는 용매는 모두 사용가능하며, 상기 예시된 용매에만 한정되지는 않는다.

<42> 상기 파록세틴 함유 과립에는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 결합제 (예. 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등), 활택제 (예. 글리세릴베헤네이트, 경질무수규산 및 스테아린산마그네슘), 붕해제 (예. 전분글리콜산 나트륨, 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈 등) 등이 추가로 포함될 수 있다.

<43> 특히, 부형제로서는 유당, 미결정셀룰로오스, 전분, 만니톨 및 인산수소칼슘으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종 이상이 바람직하며, 유당 및 미결정셀룰로오스로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종 이상이 더욱 바람직하다.

<44> 상기 과립은 약제학적인 통상의 방법에 의해 제조된다. 즉, 스크류형 압출조립기, 원통형조립기, 오실레이팅조립기 등과 같은 압출조립기, 플레너테리 믹서



(Planetary mixer) 또는 버티칼 조립기 (vertical granulator, 상품명: Hi-speed mixer, Freund사) 등과 같은 기계장치를 사용할 수 있다. 제조된 조립물을 건조하고, 적당한 크기로 정립하여 과립을 제조 완료한다.

<45> 2) 파록세틴 함유 과립에 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 포함하여 코어 정제를 제조하는 단계

<46> 전술한 파록세틴 함유 과립에 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 포함하여 후혼합을 시행하고 이를 타정하여 코어 정제를 제조한다.

<47> 후혼합하는 과정에서 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 결합제 (예. 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등), 활택제 (예. 글리세릴베헤네이트, 경질무수규산 및 스테아린산마그네슘), 붕해제 (예. 전분글리콜산나트륨, 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈 등) 등이 추가로 포함될 수 있다.

<48> 코어 정제의 타정 또한 약제학적 통상 사용되는 로터리 타정기등이 사용될 수 있다.

<49> 3) 파록세틴 함유 코어 정제에 분리층을 도입하는 단계

<50> 파록세틴을 함유하는 코어 정제와 장용코팅층을 분리하기 위하여 코어 정제에 수불용성 및 수용성 고분자로 이루어진 그룹 중에서 1종 이상 선택하여 분리층을 도입한다. 수불용성 고분자로서는 에틸셀룰로오스 (예. 상품명: 슈어틸리즈

(Surelease), Colorcon사; 아쿠아코트 ECD (Aquacoat ECD), FMC사 등), 폴리비닐 아세테이트 (예. 상품명: 콜리코트 SR(Kolllicoat SR), BASF사), 암모니오메타크릴레이트 코폴리머 type B(예. 상품명: 유드라짓 RS(Eudragit RS), Degussa 사) 등이 사용될 수 있으며 에틸셀룰로오스가 가장 바람직하다.

<51> 수용성 고분자로서는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 암모니오메타크릴레이트 코폴리머 type A(예. 상품명: 유드라짓 RL(Eudragit RL), Degussa 사), 폴리비닐알코올 등이 사용될 수 있으며 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 가장 바람직하다. 이 때 사용되는 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 점도 2 내지 20 사이인 것이 바람직하다.

<52> 상기 고분자를 물 또는 유기용매에 녹이거나 현탁하여 분리층을 형성하는 조성액으로 사용할 수 있고 상용되는 유기용매 또는 수분산액을 사용할 수 있다. 이 때 유기용매는 에탄올, 이소프로판올, 염화메틸렌, 아세톤 등을 단독으로 또는 2종 이상 혼합한 액이 사용될 수 있으며, 상기 예시된 용매에만 한정되지는 않는다.

<53> 분리층을 위한 조성액에는 약제학적으로 빈번히 사용되는 가소제(예. 중쇄트리글리세라이드(medium chain triglyceride), 트리에틸시트레이트(Triethylcitrate), 프로필렌글리콜 등), 활택제, 차광제 (예.  $TiO_2$  등) 등이 포함될 수 있다.

<54> 4) 분리층 포함 코어 정제에 장용코팅층을 도입하는 단계

<55>           장용코팅층에는 장용성 고분자 예컨대, 메타아크릴산코폴리머(예. 상품명: 아크릴이즈 (Acryleze), Colorcon사; 유드라짓(Eudragit L100) 또는 L-100-55, Degussa사 등), 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 (Hydroxypropylmethylcellulose phthalate), 초산호박산히드록시프로필메틸셀룰로오스(Hydroxypropylmethylcellulose acetate phthalate), 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Cellulose acetate phthalate), 카르복시메틸에틸셀룰로오스 (Carboxymethylethylcellulose) 등이 사용될 수 있으며 장용성 고분자 이외에 약제학적으로 빈번히 사용되는 가소제(예. 중쇄트리글리세라이드(medium chain triglyceride), 트리에틸시트레이트 (Triethylcitrate), 프로필렌글리콜 등), 활택제, 차광제 (예.  $TiO_2$  등) 등이 포함될 수 있다.

<56>           분리층 및 장용코팅층은 약제학적으로 통상 사용되는 코팅기 예컨대, side-vented coater (예. 상품명: Hi-Coater, Freund사), perforated coater (예. 상품명: Accela-Cota, Thomas Engineering 사) 등을 사용하여 도입할 수 있다.

<57>           이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 다만 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<58>           <실시예 1 내지 2>

<59> 하기 표 1과 같은 조성에 따라 염산파록세틴 헤미히드레이트, 유당, 미결정 셀룰로오스, 저점도 및 고점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 혼합물에 에탄올 80g을 가하여 플레너테리 믹서에서 조립하고 건조, 정립하여 과립물을 제조한 후, 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 경질무수규산, 글리세릴 베헤네이트 및 스테아린산 마그네슘을 가하여 후혼합한 뒤, 원형정제로 타정하여 코어 정제를 제조하였다. 이어서, 코어 정제에 표 1의 분리층을 도입하고 장용코팅층을 코팅하였다. 분리층용 조성액은 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 폴리에틸렌글리콜을 물에 완전히 용해시킨 후, 에틸셀룰로오스 수분산액(슈어릴이즈™)를 현탁하여 제조하였고, 장용코팅액은 메타아크릴산 코폴리머 혼합물(아크릴이즈™)을 물에 완전히 현탁하여 제조하였다. 분리층용 조성액 및 장용코팅액을 Hi-Coater를 이용하여 코어 정제에 코팅함으로써 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제를 제조하였다.

<60> <실시예 3>

<61> 상기 실시예 1의 코어 정제에 표 1과 같은 조성으로 분리층 및 장용코팅층을 코팅하였다. 분리층용 조성액은 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 폴리에틸렌글리콜을 물에 완전히 용해하여 제조하였고, 이하 실시예 1 및 2와 동일한 방법으로 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제를 제조하였다.

<62> <실시예 4>

<63>            상기 실시예 1 의 코어 정제에 표 1과 같은 조성으로 분리층을 도입하고 및  
 장용코팅층을 코팅하였다. 분리층용 조성액은 에틸셀룰로오스 수분산액(슈어틸리즈<sup>TM</sup>)을 물에 완전히 현탁하여 제조하였고, 이하 실시예 1 및 2와 동일한 방법으로 파  
 록세틴 함유 장용성 서방형 정제를 제조하였다.

<64>            <비교예 1>

<65>            상기 실시예 1에 분리층을 제외한 것 이외에 동일한 조성 및 방법으로 파록  
 세틴 함유 장용성 서방형 정제를 제조하였다.

【표 1】

실시예 1 내지 4 및 비교예 1의 조성 (단위 : g, HPMC:히드록시프로필메틸셀룰로오스)						
단계	조성	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	비교예1
과립제	염산파록세틴 헤미히드레이트	14.25	14.25	14.25	14.25	14.25
조단계	HPMC(10000cps)	9	-	9	9	9
	HPMC(4000cps)	-	9	-	-	-
	HPMC(50cps)	27	27	27	27	27
	유당	72.85	72.85	72.85	72.85	72.85
	미결정셀룰로오스	12.15	12.15	12.15	12.15	12.15
후혼합 단계	HPMC(50cps)	27	27	27	27	27
	글리세틸베헤네이트	9	9	9	9	9
	경질무수규산	1	1	1	1	1
	스테아린산마그네슘	1	1	1	1	1
분리층 도입단 계	에틸셀룰로오스(슈어틸리즈)	2.55	2.55	-	5	-
	HPMC(5cps)	10.21	10.21	13.64	-	-
	탈크	1.22	1.22	-	0.5	-
	폴리에틸렌글리콜	1.02	1.02	1.36	-	-
장용코 팅단계	메타아크릴산코폴리머혼합물 (아크릴리즈 <sup>TM</sup> )	15	15	15	15	15

<67> <실험예>

<68>           상기 실시예 1 내지 4로 제조된 정제 및 비교예 1로 제조된 정제에 대해 하기 조건에 따라 용출시험 1과 용출시험 2를 실시하였다.

<69>

<70>           용출시험 1(용출1)

<71>           pH 7.5 트리스(Tris) 완충액 1000mL에서 대한약전 용출시험법 제2법에 따라 150rpm에서 실시하였다.

<72>

<73>           용출시험 2(용출2)

<74>           산성환경을 위한 0.1N 염산 750mL에서 대한약전 용출법 제2법에 따라 150rpm에서 2시간 동안 용출시험한 후, 계속하여 용출시험 1의 pH 7.5 트리스 완충액 1000mL에서 동일한 방법으로 용출시험하였다.

【표 2】

<75>

실시예 1 내지 4 및 비교예 1의 누적 용출률(%)										
시간(hr)	실시예1		실시예2		실시예3		실시예4		비교예1	
	용출1	용출2*	용출1	용출2	용출1	용출2	용출1	용출2	용출1	용출2
0.25	0	0	0	0	1.90	0	0	0	1.53	0
0.5	2.34	0.84	2.21	1.55	9.61	3.77	0	0.07	3.83	0.44
1	14.50	11.92	13.67	11.44	23.85	17.54	0.75	0.81	9.88	4.13
1.5	28.15	26.50	25.51	23.71	36.35	30.60	2.51	2.49	17.13	8.52
2	41.45	39.96	36.59	35.40	47.31	42.24	5.60	5.64	26.81	13.36
3	62.96	60.84	57.41	55.98	65.25	61.84	14.97	15.63	46.05	24.37
4	78.76	75.62	74.01	72.42	79.87	77.53	31.10	30.06	68.09	40.74
5	90.37	86.90	86.23	84.58	90.82	89.26	47.23	46.35	86.34	61.15
6	96.89	94.37	94.34	92.89	97.71	96.58	62.31	61.29	98.45	79.68
8	97.79	98.39	100.12	98.09	100.55	99.53	90.12	88.06	103.32	96.88
(*:용출2는 pH 7.5로 전환된 이후의 파록세틴 용출량임)										

<76> 표 2 및 도 1 내지 도 2에 나타난 용출시험 결과에서 보듯이 분리층이 도입되지 않은 비교예 1의 경우 산성 환경에 2시간 체류 후 중성 환경으로 전이될 경우 애초 설계된 약물 방출 경향에 큰 변화를 초래하여 약물 방출이 급격히 감소하는 경향을 보이는 반면, 실시예 1 내지 4는 완충액 전환 유무와 관계없이 거의 유사한 방출 경향을 유지함으로써, 경구 투여된 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제의 위내 체류 시간과 관계없이 소장으로 전이된 이후, 애초 설계된 방출 경향을 그대로 유지할 수 있음을 보여준다.

#### 【발명의 효과】

<77> 본 발명에 따른 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제는 파록세틴 함유 속방성 제제가 가지는 부작용인 오심, 구토 등의 위장관계의 부작용을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 파록세틴을 함유한 서방형 정제 코어와 장용코팅층 간의 상호작용을 억제하여, 정제의 위장 체류시간에 관계없이 약물방출을 일정하게 유지시킬 수 있는 장점이 있다. 따라서 본발명은 파록세틴의 부작용을 감소시키고, 약효적 측면에서 개체간 및 개체내 편차를 감소시켜 환자의 복약순응도를 향상시키기에 적합한 제제를 제공한다.

## 【특허청구범위】

### 【청구항 1】

약학적 유효성분으로 파록세틴을 함유하는 서방형 정제 코어와 장용코팅층으로 이루어진 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제에 있어서, 상기 정제의 소장에서의 약물방출을 위장내 산성환경내에서의 체류시간에 관계없이 일정하게 유지하도록 하는 분리층을 상기 정제코어와 장용코팅층사이에 도입한 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

### 【청구항 2】

제1항에 있어서, 파록세틴이 염산 파록세틴 반수화물인 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

### 【청구항 3】

제 1항에 있어서, 분리층이 수불용성 및 수용성 고분자로 이루어지는 군으로부터 선택되는 고분자로 형성되는 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

### 【청구항 4】

제 3항에 있어서, 수불용성 고분자는 에틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 암모니오메타크릴레이트 코폴리머 type B로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.



**【청구항 5】**

제 3항에 있어서, 수용성 고분자가 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 암모니오메타크릴레이트 코폴리머 type A, 폴리비닐알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

**【청구항 6】**

제 1항에 있어서, 분리층이 파록세틴 함유 서방형 코어 정제 대비 1 내지 30 w/w%로 함유되는 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

**【청구항 7】**

제 1항에 있어서, 파록세틴 함유 서방형 정제 코어는 파록세틴, 고점도 및 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 과립에 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 혼합하여 제조한 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

**【청구항 8】**

제 7항에 있어서, 고점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도는 3,000 내지 14,000cps이고 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 점도는 40 내지 60cps인 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

**【청구항 9】**

제 7항에 있어서, 파록세틴 함유 서방형 정제 코어 중 파록세틴 함유 과립이

정제 총 중량 대비 40 내지 90w/w%로 함유되는 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

【청구항 10】

제 7항에 있어서, 파록세틴 함유 과립 중 고점도 및 저점도의 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 각각 3 내지 30w/w% 및 10 내지 40w/w%인 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

【청구항 11】

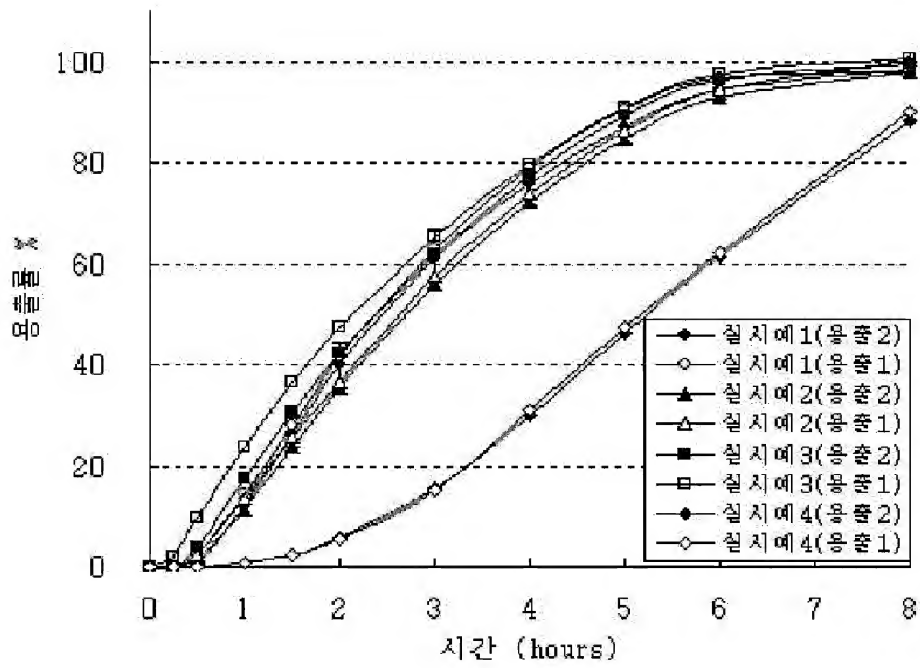
제 1항에 있어서, 장용코팅층이 메타아크릴산코폴리머, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 초산호박산히드록시프로필메틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트 및 카르복시메틸에틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

【청구항 12】

제 7항에 있어서, 파록세틴 함유 서방형 정제 코어에 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 결합제, 활택제, 붕해제 등이 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 파록세틴 함유 장용성 서방형 정제.

【도면】

【도 1】



【도 2】

